

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

0 148 742
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: 84890212.8

22

Anmeldetag: 09.11.84

51

Int. Cl.⁴: **C 07 D 471/04, A 61 K 31/44**
// (C07D471/04, 235:00, 221:00)

31

Priorität: 14.11.83 AT 3999/83

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung: 17.07.85
Patentblatt 85/29

84

Benannte Vertragsstaaten: BE CH DE FR GB IT LI LU NL
SE

71

Anmelder: Laevosan-Gesellschaft m.b.H. & Co KG,
Estermannstrasse 17, A-4020 Linz (AT)

72

Erfinder: Binder, Dieter, Prof. Dr.,
Sieveringerstrasse 207, A-1190 Wien (AT)
Erfinder: Rovenszky, Franz, Dipl.-Ing.,
Lagerhausstrasse 5/8, A-2460 Bruck/Leitha (AT)

74

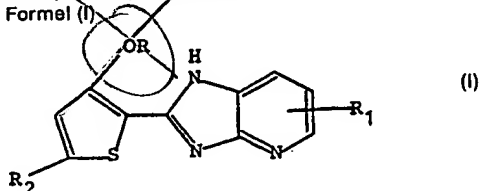
Vertreter: Pawloy, Heinrich, Dr. et al, Riemergasse 14,
A-1010 Wien (AT)

54

2-(2-Thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-derivate und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze hiervon sowie Verfahren zu deren Herstellung.

57

Die Erfindung betrifft neue therapeutisch wertvolle Derivate von 2-(2-Thienyl)imidazo-[4,5-b]pyridinen der allgemeinen Formel (I)



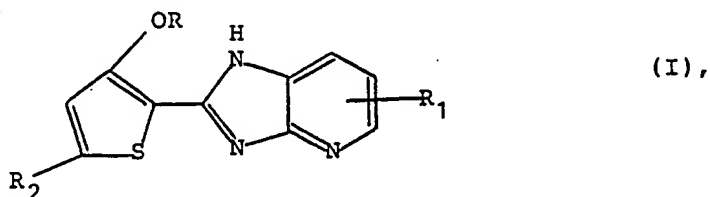
worin R Methyl oder Äthyl, R, Wasserstoff oder Methyl und R₂ Methylthio, Methylsulfinyl oder Methoxy bedeuten, und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine positive inotrope Wirksamkeit auf das Herz besitzen.

EP 0 148 742 A1

2-(2-Thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-derivate und
pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze
hievon sowie Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft neue therapeutisch wertvolle Derivate von 2-(2-Thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridinen, ein Verfahren zu deren Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

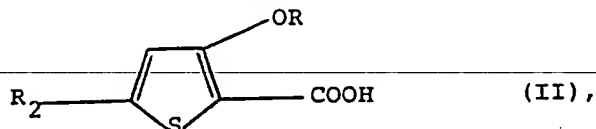


worin R Methyl oder Äthyl, R₁ Wasserstoff oder Methyl und R₂ Methylthio, Methylsulfinyl oder Methoxy bedeuten, und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine positiv inotrope Wirksamkeit auf das Herz.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

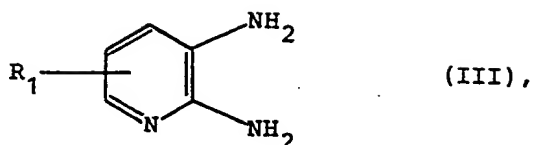
a) eine Verbindung der Formel



20 worin R die obige Bedeutung besitzt und R₂ Methylthio oder Methoxy bedeutet,

- 2 -

mit einer Verbindung der Formel



worin R_1 die obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid umgesetzt, und

- 5 b) erforderlichenfalls die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R_2 Methylthio bedeutet, mit organischen Persäuren oder Wasserstoffperoxid in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) umwandelt, in der R_2 Methylsulfinyl bedeutet.

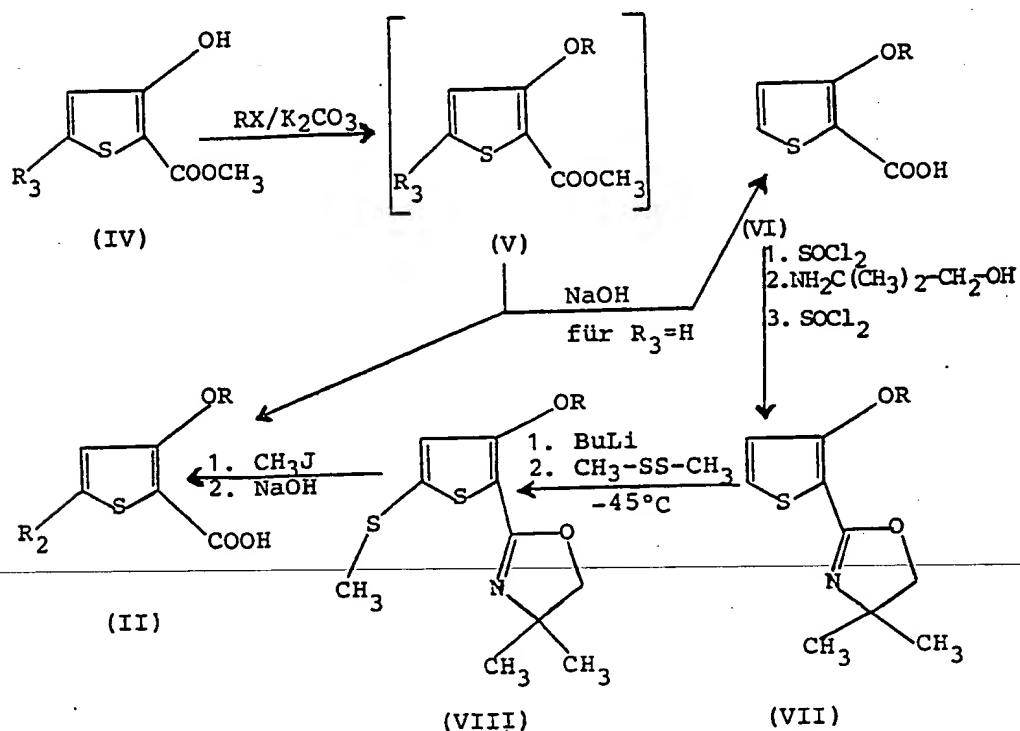
- 10 Die Umsetzung nach Verfahrensschritt a) wird mit Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid als wasserentziehendes Kondensationsmittel durchgeführt, wobei diese am besten gleich als Lösungsmittel verwendet werden. Die bevorzugte Reaktionstemperatur ist die Rückflußtemperatur des jeweiligen Lösungsmittels.

- 15 Die Herstellung der Sulfinylverbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Verfahrensschritt b), ausgehend von den erhaltenen Methylmercaptoverbindungen der allgemeinen Formel (I) kann mit berechneten Mengen organischer Persäuren, z.B.
- 20 Peressigsäure oder m-Chlorperbenzoesäure, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z.B. Methylenchlorid oder Chloroform, bei Temperaturen um 0°C , oder mit berechneten Mengen von 30 %igem Wasserstoffperoxid in Eisessig bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

- 25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben stark basische Eigenschaften. Man kann sie daher auch leicht in kristalline, pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze überführen, die sich wie z.B. die Hydrochloride gut durch Umkristallisieren reinigen lassen. Dazu löst man die

- rohe Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkohol, gibt eine äquivalente Menge Protonensäure dazu, dampft im Vakuum das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol oder Äthanol, gegebenenfalls unter Zusatz von Äther, um. Geeignete Beispiele für derartige pharmazeutisch verträgliche Salze sind neben dem Salz der Salzsäure, das der Schwefelsäure, der Salpetersäure, der Phosphorsäure, von Sulfonsäuren, der Benzoesäure, der Maleinsäure, der Weinsäure und der Zitronensäure.
- Die erfindungsgemäß erhältlichen Säureadditionssalze haben eine ebenso große positiv inotrope Wirkung wie die entsprechenden freien Basen der Formel (I).

- Die Verbindungen der Formel (III) sind literaturbekannt. Die Verbindungen der Formel (II) kann man, ausgehend von den literaturbekannten Verbindungen der Formel (IV), auf folgendem, dem Fachmann geläufigem Syntheseweg herstellen:



- 4 -

R = CH₃ oder C₂H₅
 R₂ = Methylthio oder Methoxy
 R₃ = Wasserstoff oder Methoxy
 X = Br, J oder O-SO₂-OR

5 Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern:

B e i s p i e l 1: 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (Formel (I); R=CH₃, R₁=H und R₂=SCH₃)

6,83 g (33,4 mMol) 3-Methoxy-5-methylthio-2-thiophencarbonsäure (Formel (II); R=CH₃, R₂=SCH₃) werden zusammen mit 3,65 g (33,4 mMol) 2,3-Diaminopyridin (Formel (III); R₁=H) in 80 ml Phosphoroxychlorid 3 h am Rückfluß erhitzt. Dann wird das erhaltene Reaktionsgemisch portionsweise in ca. 1,5 l kaltes Wasser eingetragen, gut gerührt, über Hyflo filtriert, mit 15 Kaliumcarbonat und etwas Ammoniak alkalisch gemacht und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der dunkle Rückstand wird in ca. 300 ml Methanol suspendiert, mit überschüssiger methanolischer Salzsäure versetzt, zum Sieden erhitzt, Aktivkohle zugegeben, filtriert, 20 die Lösung auf ca. 100 ml eingengt und abkühlen gelassen. Das ausfallende gelbe Hydrochlorid von (I) wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Zur Herstellung der freien Base werden diese Kristalle in 28 ml Methanol suspendiert, 25 1,2 g 25 %ige wässrige Ammoniaklösung zugetropft, 80 ml Wasser zugegeben und die ausfallenden gelblichen Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 4,24 g (46 %), Fp. (Methanol): 224°C (Zers.).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

30 3-Methoxy-2-thiophencarbonsäure (VI; R = CH₃)

48,5 g (0,31 mMol) 3-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester (IV; R₃=H) werden in 400 ml Aceton gelöst, 84,7 g (0,61 Mol) Kaliumcarbonat und 77,3 g (0,61 Mol) Dimethyl-

- sulfat werden zugegeben und das Gemisch wird unter Rühren 1 h am Rückfluß erhitzt. Dann wird die Salzmasse abgesaugt, mehrmals mit Aceton gewaschen und das vereinigte Filtrat im Vakuum eingeeengt; 750 ml wässrige 2n Natronlauge werden zugegeben und es wird kurz aufgekocht. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, mit Äther gewaschen und mit konz. HCl angesäuert. Die ausfallenden farblosen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 43,1 g (89 %), Fp. : 184 - 185°C.
- 5.
- 10 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2-(3-methoxy-2-thienyl)-oxazol (VII; R = CH₃)
- 50,2 g (0,32 Mol) 3-Methoxy-2-thiophencarbonsäure werden in 300 ml Thionylchlorid 2 h am Rückfluß erhitzt, die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft, der kristalline Rückstand (56 g) in 250 ml Methylenchlorid aufgenommen und bei 0°C unter Rühren zu einer Lösung von 57 g (0,64 Mol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol in 200 ml Methylenchlorid während 1/2 h zugetropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt, abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen, getrocknet, unter Kühlen langsam mit 135 ml Thionylchlorid versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Äther extrahiert, die wässrige Phase mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute 57,0 g (84 %), Fp. (Petroläther) 97 - 98°C.
- 15
- 20
- 25
- 30 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2-(3-methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-oxazol (VIII; R = CH₃)
- 27 g (0,128 Mol) 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2-(3-methoxy-2-thienyl)-oxazol werden in 400 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, die Lösung auf -45°C abgekühlt und 88 ml (0,141 Mol) einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in n-Hexan so zugetropft, daß die Temperatur im Reaktionsgemisch -45°C nicht über-
- 35

5 schreitet. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 1/2 h bei -45°C gerührt, eine Lösung von 13,9 g (0,147 Mol) Dimethyldisulfid in 70 ml abs. Tetrahydrofuran wird zugegeben und noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird auf -20°C erwärmt, auf Wasser gegossen und mit Äther mehrmals extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt, im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 24,7 g (75 %), Fp. 56 - 58°C.

10 3-Methoxy-5-methylthio-2-thiophencarbonsäure (II; R = CH₃, R₂ = SCH₃)

24,2 g (0,094 Mol) 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2-(3-methoxy-5-methylthio-2-thienyl)oxazol werden mit 250 ml Methyljodid versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 15 das überschüssige Methyljodid abdestilliert, der kristalline Rückstand mit 350 ml 1n Natronlauge versetzt, weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, bis sich der gelbe Niederschlag löst, mit Äther extrahiert, die wässrige Phase mit konz. Salzsäure ange- 20 säuert und die ausfallenden farblosen Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 15,8 g (82 %) Fp. (CCl₄): 126 - 128°C (Zers.).

B e i s p i e l 2: 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (I; R=CH₃, R₁=H und R₂=SO-CH₃)

25 3,80 g (13,7 mMol) des nach Beispiel 1 erhaltenen 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridins werden in 80 ml Eisessig gelöst, mit 1,63 g (14,4 mMol) 30 %iger wässriger Wasserstoffperoxidlösung versetzt und 30 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Vakuum einge- 30engt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 3,95 g (98 %), Fp. (Äthanol) 233 - 235°C (Zers.).

- 7 -

B e i s p i e l 3: 2-(3,5-Dimethoxy-2-thienyl)-1H-imidazo-
[4,5-b]pyridin (Formel (I); $R = CH_3$, $R_1 = H$ und $R_2 = OCH_3$)

Bei Umsetzung von 3,5-Dimethoxy-2-thiophencarbonsäure (Formel II; $R = CH_3$, $R_2 = O-CH_3$) auf analoge Weise, wie in
5 Beispiel 1 beschrieben, wird die Titelverbindung in 29 %iger Ausbeute in Form gelblicher Kristalle erhalten. Wenn gewünscht, kann aus Äthanol umkristallisiert werden, Fp. 93 - 96°C.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

10 3,5-Dimethoxy-2-thiophencarbonsäuremethylester

8,0 g (0,0425 Mol) 3-Hydroxy-5-methoxy-2-thiophencarbonsäuremethylester, 6,5 g (0,0468 Mol) Kaliumcarbonat und 5,9 g (0,0468 Mol) Dimethylsulfat werden in 100 ml Aceton 1 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsge-
15 misch eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Diäthyläther verteilt und die wässrige Phase dreimal mit insgesamt 200 ml Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Ausbeute 8,62 g gelbliche Kristalle (99,8 %
20 d. Th.), Fp. 62 - 64°C (Petroläther).

3,5-Dimethoxy-2-thiophencarbonsäure

10,0 g (0,0492 Mol) 3,5-Dimethoxy-2-thiophencarbonsäuremethylester werden in 80 ml 2n NaOH 1 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf 0°C gekühlt, mit wenig kaltem Wasser
25 verdünnt und bei 0°C tropfenweise mit konz.HCl auf pH 1,5 angesäuert. Es wird kurz gerührt, die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Wasser und wenig kaltem Methanol gewaschen und kurz trockengesaugt. Die Kristalle
werden bei 20°C/2 mbar getrocknet. Ausbeute 4,2 g farblose
30 Kristalle (45,4 % d.Th.), Fp. 135°C (Zers.) (MeOH).

B e i s p i e l 4: 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 2 erhaltenen 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridins
5 werden in 80 ml Methanol suspendiert und mit 14 ml 1n methanolischer Salzsäure versetzt. Dann wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 3 g (95,5 %) gelbe Kristalle, Fp. 210°C (Zers.).

10 Analog wird erhalten:

2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid, Fp. 217°C (Zers.).

2-(3,5-Dimethoxy-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid, Fp. 145°C (Zers.).

15 Wie bereits erwähnt, besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine positiv inotrope Wirksamkeit auf das Herz, was im folgenden an Hand einer repräsentativen erfindungsgemäßen Verbindung, nämlich 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-
20 2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid (erhalten gemäß Beispiel 4) demonstriert werden soll.

Diese Verbindung wurde sowohl in vitro an isoliert perfundierten spontan schlagenden Meerschweinchen- und Rattenherzen als auch in vivo an Ratten hinsichtlich ihrer hämodynamischen Aktivität geprüft.
25

An den Herzen beider Spezies in vitro wirkte die Prüfsubstanz positiv inotrop, ähnlich dem Glycosid Quabain. Bei einer Dosierung von 6×10^{-6} M wurde überraschenderweise die linksventrikuläre Druckentwicklung um 130 % und die
30 maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit um etwa 120 % erhöht.

In Gegenwart der Testsubstanz kam es zu keiner Beeinträchtigung der myocardialen Sauerstoffversorgung.

In vivo wurden an der Ratte in Inactin®-Narkose über ein spezielles Ultraminiatur-Kathetertip-Manometer folgende hämodynamische Parameter bestimmt: Herzfrequenz, linksventrikulärer systolischer Druck (LVSP) und Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (LV dP/dt max). (Methode beschrieben von Zimmer, H. -G.: Basic Research Cardiol. 78, 77-84, 1983).

10 Der getestete Dosisbereich lag zwischen 0,1 mg/kg und 20 mg/kg/h. Die in vivo-Untersuchung bestätigte die in vitro gefundene positiv inotrope Wirkung.

In der folgenden Tabelle sind die Daten von zwei repräsentativen Experimenten zusammengestellt.

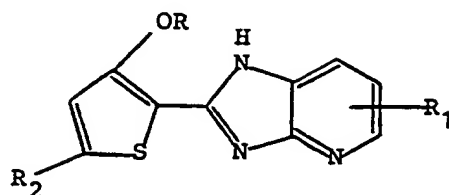
15	Dosierung 20 mg/kg/h	Herzfrequenz (Schläge/min)	LV dP/dt max (mm Hg/s)	LVSP (mm Hg)
	vor d. Applikation	316	6.769	143
	nach d. Applikation	440	10.154	129
20	vor d. Applikation	336	5.230	136
	nach d. Applikation	992	12.600	136

Es fiel auf, daß der positiv inotrope Effekt auch nach Absetzen der Infusion noch relativ lange vorhanden war.

Zusammenfassend kann man sagen, daß es sich bei 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid aus therapeutischer Sicht zur Behandlung der myocardialen Insuffizienz um eine hochinteressante Substanz handelt, die die hochtoxischen Glycoside ersetzen könnte.

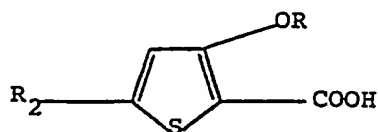
P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. 2-(2-Thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridine der allgemeinen Formel



(I),

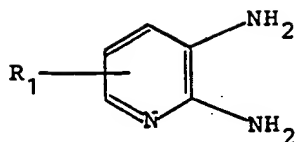
- 5 worin R Methyl oder Äthyl, R_1 Wasserstoff oder Methyl und R_2 Methylthio, Methylsulfinyl oder Methoxy bedeuten, und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.
2. 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und dessen Hydrochlorid.
3. 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und dessen Hydrochlorid.
- 10 4. 2-(3,5-Dimethoxy-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und dessen Hydrochlorid.
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R, R_1 und R_2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 15 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



(II),

worin R die obige Bedeutung besitzt und R_2 Methylthio, oder Methoxy bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 11 -



(III),

worin R_1 die obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid umgesetzt, und

- b) gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel (I), in der R_2 Methylthio bedeutet, mit organischen Persäuren oder Wasserstoffperoxid in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) umwandelt, in der R_2 Methylsulfinyl bedeutet, und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel (I) in ihr pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5 a) zur Herstellung von 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]-pyridin, dadurch gekennzeichnet, daß man 3-Methoxy-5-methylthio-2-thiophencarbonsäure mit 2,3-Diaminopyridin in POCl_3 umsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 5 b) zur Herstellung von 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin, dadurch gekennzeichnet, daß man das erhaltene 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin mit Wasserstoffperoxid in Eisessig umsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 5a) zur Herstellung von 2-(3,5-Dimethoxy-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]-pyridin, dadurch gekennzeichnet, daß man 3,5-Dimethoxy-2-thiophencarbonsäure mit 2,3-Diaminopyridin in POCl_3 umsetzt.

9. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridinhydrochlorid, dadurch gekennzeichnet, daß man das erhaltene 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin mit methanolischer Salzsäure umsetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von
2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]-
pyridin-hydrochlorid, dadurch gekennzeichnet, daß man das
erhaltene 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo-
5 [4,5-b]pyridin mit methanolischer Salzsäure umsetzt.
11. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von
2-(3,5-Dimethoxy-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridinhydro-
chlorid, dadurch gekennzeichnet, daß man das erhaltene
2-(3,5-Dimethoxy-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin mit
10 methanolischer Salzsäure umsetzt.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekenn-
zeichnet, daß sie eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche
1 bis 4 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger
enthält.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0148742

Nummer der Anmeldung

EP 84 89 0212

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
A	EP-A-0 072 926 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,6-8 *	1,5,12	C 07 D 471/04 A 61 K 31/44 // (C 07 D 471/04 C 07 D 235:00 C 07 D 221:00)
P,A	DE-A-3 225 386 (BEIERSDORF AG) * Ansprüche 1-3,6; Beispiele 3-5 *	1,5,12	
A	DE-A-2 305 339 (DR. KARL THOMAE GMBH) * Ansprüche 1,2; Beispiele 1-4, 85-89 *	1,5,12	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 62, Nr. 4, 15. Februar 1965, Columbus, Ohio, USA; D.L. GARMAISE et al. "Preparation of 2-arylimidazo-(4,5-b)pyridines", Spalte 4022b & Journal of Organic Chemistry, Band 29, Nr. 11, 1964, Seiten 3403-3405	1,5	
A	US-A-4 336 257 (J.J. BALDWIN) * Spalte 4, Zeile 59 - Spalte 5, Zeile 26; Beispiel 3 *	1,5	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 25-02-1985	Prüfer HASS C V F
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			